

OCCHIO AL TOPO

Storie di successo nella ricerca sulle leucemie

«Tutto è iniziato quando ho cominciato a sentirmi sempre più svogliata e il mio appetito continuava a peggiorare. Quando i miei genitori hanno notato che ero anche molto pallida, siamo andati da un medico (...) per fare delle analisi del sangue», scrive la dodicenne Vera sul sito web di Initiative krebskranker Kinder München e. V.¹ I test hanno rivelato che Vera aveva la leucemia. Lei aveva deciso di fidarsi dei suoi dottori e di rimanere forte. Ora, ha sette mesi e mezzo di terapia alle spalle e solo altre due iniezioni da fare. «Mi sento benissimo», scrive Vera. Ce l'ha fatta.

Nei paesi industrializzati occidentali la leucemia è il cancro più comune tra i bambini. Attualmente, viene diagnosticata a circa 60 bambini in Svizzera e circa 600 in Germania, ogni anno.^{2,3} La leucemia è un tumore del sistema immunitario e, nella stragrande maggioranza dei casi, i bambini affetti sviluppano la leucemia linfatica acuta (ALL). Nella ALL, per una serie di motivi, le cellule precursori dei linfociti (cellule immunitarie) rimangono "bloccate" nel loro stato immaturo durante lo sviluppo. Spesso sono le cosiddette cellule pre-B ad essere interessate (B-ALL) e meno frequentemente le celle (pre)-T.

Il motivo per cui questo aberrante processo di maturazione porti rapidamente ad un quadro clinico drammatico nella leucemia acuta risiede in due importanti caratteristiche delle cellule immunitarie (in particolare dei precursori): possono diffondersi attraverso la circolazione e «inondare» facilmente tutti gli organi e hanno la capacità di replicarsi in maniera estremamente veloce; nel tessuto ematopoietico (che forma il sangue) del midollo osseo si formano ogni giorno centinaia di miliardi di nuove cellule (10 alla potenza di 11!).⁴

La proliferazione incontrollata delle cellule leucemiche sconvolge la normale formazione delle cellule del sangue, con la conseguente produzione di un minor numero di globuli rossi e di piastrine. La fornitura di ossigeno del corpo e la coagulazione del sangue risentono di questa carenza e il bambino, quindi, appare pallido e svogliato e con diversi epi-

sodi di sanguinamento. Le cellule tumorali si diffondono dal midollo osseo a milza, fegato, linfonodi e anche al sistema nervoso centrale. Sotto l'impeto delle cellule leucemiche non solo compare il dolore osseo, ma anche gonfiore degli organi nello spazio addominale e dei linfonodi.

Poiché negli ultimi anni i trattamenti terapeutici sono in costante miglioramento, la maggior parte dei bambini oggi sopravvive alla leucemia e può essere curata. Nel caso della B-ALL, ad esempio, il tasso di sopravvivenza è passato dal 10 % degli anni '70 al 90 % di oggi (40 % degli adulti colpiti sopravvive a questa malattia) e questo enorme progresso non è dovuto solamente al trapianto di cellule staminali, scrivono Camille Malouf e Katrin Ottersbach del Centro per la Medicina rigenerativa presso l'Università di Edimburgo.⁵ Un altro elemento essenziale che ha reso possibile lo sviluppo di terapie efficaci è stato il successo della ricerca sui processi molecolari che causano la leucemia.

«Questo progresso sarebbe stato impensabile senza la ricerca sugli animali», dice Jean-Pierre Bourquin del Centro di oncologia presso l'ospedale pediatrico universitario di Zurigo e il Comprehensive Cancer Center di Zurigo.⁶ La ricerca sui tumori infantili è particolarmente difficile perché difficile è ottenere le cellule e il materiale tumorale disponibile per gli studi e' sempre molto scarso, dice Bourquin. Solo grazie agli studi sui topi è possibile migliorare la comprensione, ad esempio, di come funziona il sistema ematopoietico, cosa cambia durante lo svilup-

po del cancro e quali sono i geni coinvolti nelle varie forme di leucemia, spiega il pediatra ed oncologo.

È indispensabile la sperimentazione animale su topi in combinazione con studi di colture cellulari?

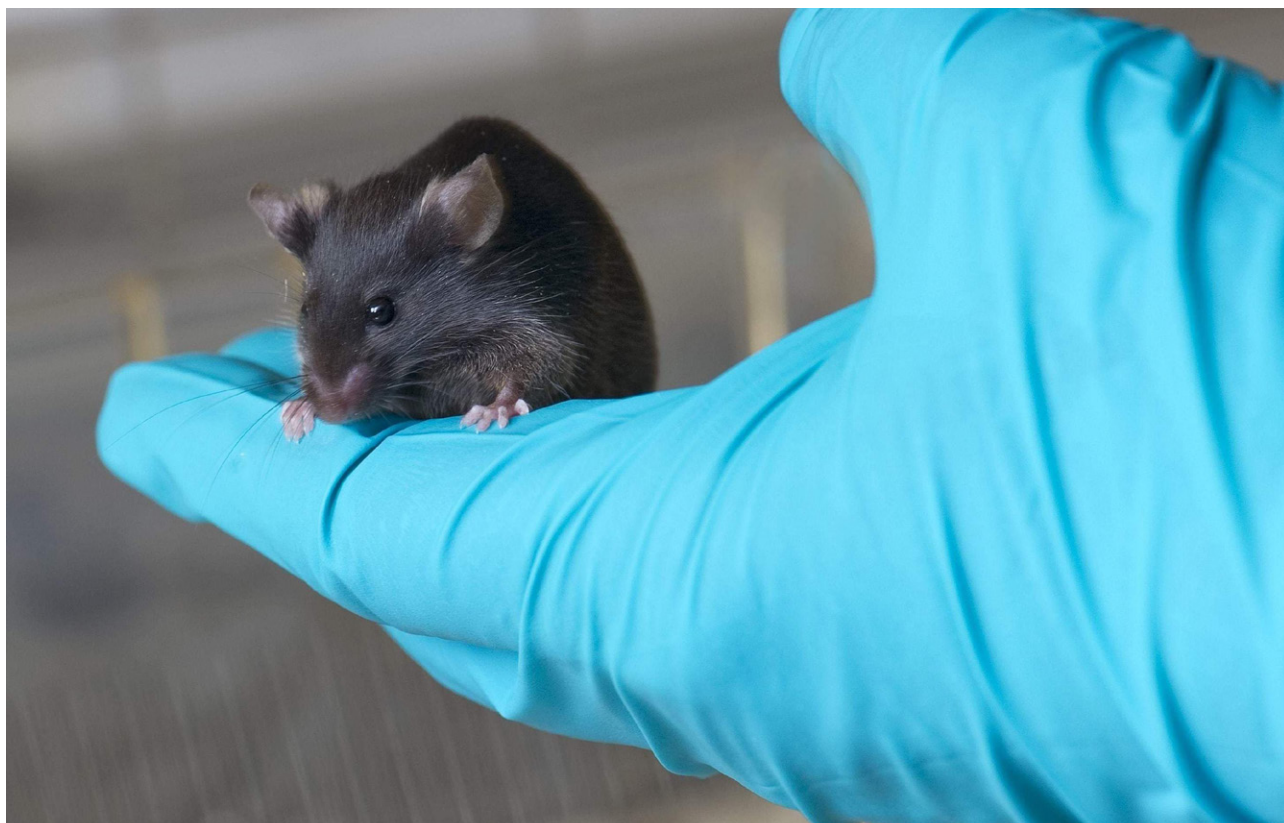
Tre esempi tratti dalla ricerca attuale.

1. Nuove opzioni di trattamento per i pazienti con una rara variante di ALL resistente ai trattamenti

La maggior parte dei casi di leucemia nei bambini può essere trattata con successo. Ma le varianti ricorrenti trattamento-resistenti della malattia continuano a rappresentare un grande problema per i medici. Due anni fa un gruppo di ricerca internazionale diretto da Jean-Pierre Bourquin ha testato in vitro l'effetto di 60 diversi farmaci su 68 campioni di cellule leucemiche (principalmente resistenti) ottenuti da diversi pazienti.⁷ Le cellule di alcuni pazienti hanno risposto particolarmente bene al farmaco Venetoclax, che era stato da poco approvato per il trattamento della leucemia cronica negli adulti. (Venetoclax promuove la morte delle cellule tumorali inibendo la molecola Bcl-2. Questa molecola inibisce la naturale morte delle cellule, o apoptosi. Generalmente, nelle cellule tumorali si trova un numero particolarmente elevato di molecole di Bcl-2)

Per stabilire se la combinazione di Venetoclax con un agente chemioterapico classico potesse avere successo nel trattamento della leucemia resistente, gli scienziati hanno usato un cosiddetto modello xenograft. In questo modello le cellule di leucemia umana vengono impiantate in topi il cui sistema immunitario è stato quasi completamente disattivato mediante ingegneria genetica. «Di conseguenza, la malattia che si sviluppa negli animali è molto simile a quella presente nell'uomo», dice Bourquin.

Questo approccio, disponibile da circa dieci anni, ha permesso ai ricercatori di testare il materiale del tumore – che è altrimenti difficile da ottenere e solo in quantità molto piccole – in un ambiente «naturale» e di affrontare domande alle quali prima era impossibile rispondere, dice Bourquin. «Passiamo dal paziente al topo e poi di nuovo al paziente», dice il ricercatore. Questi sono passi importanti, aggiunge, per testare nuovi approcci. «Dato che il modello murino ci permette di ottenere buoni dati sull'efficacia di una terapia combinata con Venetoclax e chemioterapia classica, potremmo avventurarci nel suo uso anche sull'uomo», spiega il ricercatore di Zurigo. La prima sperimentazione in un giovane paziente americano si è dimostrata molto promettente.⁸



2. Miglioramenti nella terapia e midollo osseo

La proliferazione incontrollata delle cellule leucemiche ha un impatto sul midollo osseo: compare il dolore alle ossa, il tessuto del midollo osseo cambia e c'è una graduale perdita di tessuto osseo (riassorbimento osseo). Gli scienziati della University of Western Australia a Perth hanno esaminato attentamente i cambiamenti del midollo osseo nei bambini con leucemia.⁹ Le biopsie mostrano che le cellule tumorali spostano altre cellule, come le cellule adipose e cellule formanti le ossa (o osteoblasti) e attivano le cellule (o osteoclasti) che le riassorbono.

Come nei bambini affetti, i ricercatori hanno riscontrato anche nei topi con leucemia una marcata perdita di tessuto osseo. Gli scienziati australiani dicono che questo era dovuto, tra le altre cose, al fatto che le cellule che riassorbono le ossa, gli osteoclasti, diventano sempre più attive sotto l'influenza delle cellule tumorali. Nell'esperimento con i topi, la somministrazione di un altro farmaco (l'acido zoledronico) proteggeva contro la perdita ossea, riduceva i sintomi e prolungava la sopravvivenza degli animali. Lo studio, dicono i ricercatori, ha fornito prove preziose che portano ad ipotizzare miglioramenti nel trattamento e ad una riduzione della perdita ossea indotta dalle leucemie nei bambini affetti.

3. Prevenzione

La leucemia nei bambini è rara, ma l'incidenza è in costante aumento – negli ultimi decenni, il tasso di nuove diagnosi è aumentato dell'1% ogni anno. Dato che questo aumento è stato osservato solo tra i bambini che vivono in paesi con un alto livello socio-economico, è probabile che i fattori ambientali e/o gli stili di vita siano implicati nello sviluppo del cancro.

Le radiazioni ionizzanti (raggi X e radioattivi) aumentano il rischio di leucemia, così come pesticidi, fumo di sigaretta, gas di scarico o prodotti chimici domestici (10). Secondo una recente ricerca, lo sviluppo della leucemia dipende da due eventi dannosi che si verificano a livello delle molecole e dei geni nelle cellule colpite. Il primo evento di solito si verifica già durante la gravidanza, quando c'è un cambiamento nel numero di cromosomi o nella posizione di alcune sezioni cromosomiche. Questi cambiamenti si verificano in più dell'1% della popolazione, ma non hanno effetto a meno che non si ve-

rifichi anche un secondo «evento» (forse legato al tempo e alla gravità di alcune infezioni).

I ricercatori di diverse università britanniche hanno stabilito, grazie a studi in coltura cellulare e di sperimentazione animale su topi, che varie sostanze chimiche ambientali hanno un effetto, ad oggi sconosciuto, sulla placenta.¹¹ Anche se una tossina ambientale non è in grado di attraversare la placenta e di inserirsi nel flusso sanguigno del bambino, secondo gli ultimi risultati della ricerca, riesce comunque ad avviare processi dannosi. Sotto l'influenza della tossina, le cellule della placenta subiscono uno stress e rilasciano fattori che possono causare danni al DNA nel sangue del cordone ombelicale e alle cellule staminali nel midollo osseo ematopoietico.

Una comprensione sempre migliore dei processi attraverso i quali i fattori ambientali contribuiscono allo sviluppo del cancro è importante almeno quanto lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici. «Gli studi sui topi, ovviamente, hanno sempre la caratteristica di essere un modello», afferma Jean-Pierre Bourquin. Ma, aggiunge, ci permettono di capire i collegamenti all'interno di un organismo complesso e sono quindi molto più vicini alla realtà di quanto lo siano gli studi di coltura cellulare - soprattutto perché è raramente possibile mantenere stabili le cellule leucemiche in coltura dopo che sono state prelevate dal paziente.

Quellen:

- ¹ https://www.krebs-bei-kindern.de/info/berichte/erf_kid6.php
- ² [https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/81607/1/04-akute_leukaemien.neu_\(1\).pdf](https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/81607/1/04-akute_leukaemien.neu_(1).pdf)
- ³ <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/>
- ⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161115/>
- ⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765206/>
- ⁶ <http://www.cancercenter.usz.ch/ueber-das-zentrum/orgazentren/seiten/onkologisches%20zentrum-universitaets-kinderspital-zuerich.aspx>
- ⁷ <http://www.bloodjournal.org/content/129/11/e26/tab-figures-only?sso-checked=true>
- ⁸ <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fof-2018-0121>
- ⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224400/>
- ¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839796/>
- ¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416312/>

Sarebbe ideale se potessimo comprendere i complicati meccanismi del corpo umano senza stressanti esperimenti sugli animali. Sfortunatamente oggi non è ancora possibile. Ma il dilemma rimarrà per lungo tempo: la ricerca di base senza esperimenti sugli animali vorrebbe dire abbandonare ogni progresso medico. Mice Times si pone l'obiettivo di spiegare il perché e per questo motivo racconta storie di successi medici che sono stati possibili solo grazie alla sperimentazione animale.

INFORMAZIONI EDITORIALI

Editori:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch | www.research-life.ch

Autore: Dr. Ulrike Gebhardt

Editorial staff: Dr. Iana Buch, direttore amministrativo